

J. M^a Tejerina Lobo¹
J. J. Echeverría²
J. Ramón Muñiz³

Periodontitis Juvenil y Primera Línea de Defensa

1 Profesor Asociado,
Departamento de
Estomatología
Médica-Periodoncia, Escuela
de Estomatología, Facultad
de Medicina, Universidad
de Oviedo.

2 Profesor Asociado,
Departamento de
Estomatología
Médica-Periodoncia,
Escuela de Estomatología,
Facultad de Medicina,
Universidad de Barcelona.

3 Médico, Alumno de Curso
de Doctorado, Escuela de
Estomatología, Facultad de
Medicina, Universidad de
Oviedo.

Aceptado para publicación:
Noviembre 1988.

La Periodontitis juvenil (PJL) es una enfermedad que afecta al periodonto de adolescentes, que por otra parte son pacientes sanos. Es una enfermedad infecciosa con interacciones bacteria-huésped características. Muestra una alta prevalencia de infección por *Actinobacilos actinomycetencomitans* (A.a.) y tiene unas anomalías funcionales de los polimorfonucleares neutrófilos.

Toda agresión bacteriana suscita la activación clásica de los mecanismos de defensa del huésped; así pues la infección producida en el periodonto por la placa dental, pondrá en marcha:

- La inmunidad celular, compuesta por las diferentes poblaciones linfocitarias, el sistema monocítico-macrofágico y los leucocitos polimorfonucleares.
- La inmunidad humoral, compuesta por los anticuerpos y el sistema del complemento.

Entre los microorganismos y sus productos fundamentalmente integrantes de la placa dental y la respuesta del huésped, existe un equilibrio delicado. La respuesta inmunológica en salud sería una buena defensa específica contra la infiltración de las sustancias de la placa; el huésped comienza a depender de los mecanismos inespecíficos (polimorfonucleares neutrófilos) y detener la agresión bacteriana en los tejidos periodontales.

La respuesta normal del neutrófilo al insulto microbiano⁽¹⁾, es la migración al lugar de la infección. Esta respuesta requiere que los siguientes procesos ocurran de manera ordenada:

- a) Desarrollo de los neutrófilos a partir de Stem-cells en la médula ósea.
- b) Liberación de neutrófilos maduros desde la médula a la sangre.
- c) Marginación y adhesión al endotelio de los vasos sanguíneos por parte de los neutrófilos.
- d) Migración de los neutrófilos desde los basos al tejido conectivo.
- e) Migración a través de los tejidos hasta el lugar del daño.

Los resultados maduros están altamente especializados para la destrucción de microorganismos y ésta es realizada mediante:

1. Quimiotaxis.

Los neutrófilos son atraídos al lugar del insulto microbiano en respuesta a factores quimiotácticos. La placa dental bacteriana humana contiene factores quimiotácticos para los neutrófilos. Los tejidos orales también pueden llegar a ser quimiotácticos si el daño

producido por las bacterias es suficientemente severo o cuando una vez destruidos, interaccionan con el suero. Al comienzo de la lesión se observa una migración y acumulación de polimorfonucleares, de tal forma que representan el 90% del infiltrado celular⁽²⁾. También están presentes en el fluido gingival y no se diferencian de los polimorfonucleares de sangre periférica⁽³⁾.

2. Fagocitosis.

El neutrófilo se adhiere al microorganismo y lo arrastra mediante una invaginación de una membrana plasmática, incluyéndolo en una estructura llamada fagosoma.

3. Actividad microbicida.

Muerte intracelular. La membrana del fagosoma se fusiona con otras de gránulos citoplasmáticos, resultando la descarga del contenido de dichos gránulos dentro del fagosoma, pasando a llamarse ahora fagolisosoma. Varios sistemas antimicrobianos y su asociación con la actividad metabólica de los neutrófilos, llevan a la muerte del microorganismo; éste es digerido por las hidrolasas de los gránulos.

Muerte extracelular. Los mismos enzimas y agentes que se descargan dentro del fagosoma, pueden ser segregados al líquido extracelular, llevando a la muerte extracelular de la bacteria. Este proceso tiene la desventaja de dañar potencialmente las células adyacentes y tejidos⁽⁴⁾, ya que muchos de estos enzimas son histolíticos, como la collagenasa, elastasa y diferentes oxígenos reactivos. Con la PJJ existe un aumento en la producción de radicales de oxígeno libre (con potencia de daño tisular) por parte de los polimorfonucleares^(5,6). Esta producción es desencadenada por la estimulación de los receptores de membrana específicos para la fracción Fc-anticuerpo y factores del complemento. La mayor producción de radicales de oxígeno libre de los granulocitos en la PJJ parece deberse a los propios granulocitos y a sus receptores Fc, más que a factores séricos. Debe estudiarse si esto está genéticamente determinado o si es secundario a la inflamación local. Este fenómeno puede ser uno de los que hagan que los polimorfonucleares contribuyan en la patogénesis de la enfermedad periodontal.

Ya que la acumulación de neutrófilos en los tejidos conectivos, epitelio de unión y hendidura gingival o bolsa periodontal, es un signo morfológico caracterís-

tico de enfermedad periodontal, no sorprende que una disminución de la función y/o de la cantidad de los neutrófilos, produzca más daño periodontal.

Entre las situaciones que cursan con una disminución del número de neutrófilos y que asocian frecuentemente enfermedad periodontal, están: agranulocitosis, neutropenia congénita y neutropenia cíclica^(8,9). Entre aquellas en las que se observa una disfuncionalidad de los neutrófilos y asocian enfermedad periodontal, encontramos: síndrome de Chedrak-Higashi⁽¹⁰⁾, síndrome de Papillon-Le Fevre⁽¹¹⁾, síndrome del leucocito perezoso⁽¹²⁾, enfermedad granulomatosa crónica⁽¹³⁾, síndrome de Job⁽¹⁴⁾ y la deficiencia granular específica⁽¹⁴⁾.

Esto lleva a pensar en el importante papel del neutrófilo en la defensa gingival⁽¹⁵⁻¹⁷⁾.

Individuos con leucocitos que reaccionan lentamente a los quimiotrayentes y que demuestran una habilidad disminuida para la fagocitosis, tienen una clara predisposición a desarrollar periodontitis⁽¹⁸⁾.

La función neutrófila que se ha identificado como anormal en la PJJ es la quimiotaxis⁽¹⁹⁻²¹⁾. Igualmente se han observado defectos de la quimiotaxis en los casos de periodontitis refractarias⁽²²⁾.

Un interrogante cabría plantearse en este punto, ¿es el defecto quimiotáctico de los polimorfonucleares intrínseco primariamente, o puede ser el resultado de la acción de sustancias producidas por las bacterias patógenas en la bolsa periodontal?⁽²³⁾

Podría ser la colonización inicial por el A.a. la que llevaría al funcionamiento alterado de los polimorfonucleares, o bien existiría el defecto de los polimorfonucleares primariamente y ésta predispondría a la colonización; existiría una base genética⁽²⁴⁾ a resultados de la cual la funcionalidad del neutrófilo estaría descendida, comprometiendo la capacidad del paciente para remitir infecciones por organismos periodontopáticos⁽²⁵⁾. Se ha visto que los neutrófilos de pacientes con PJJ muestran un defecto cualitativo específico para la muerte intracelular del A.a., lo fagocitan pero no lo destruyen⁽²⁶⁾.

Ya que en la periodontitis del adulto no hay disminución de la quimiotaxis, no parece que sea la mera presencia de enfermedad periodontal lo que produzca esta disminución de la quimiotaxis, que esto no excluiría que productos liberados por bacterias específicas en las bolsas de PJ pudieran ser los responsables del descenso de la quimiotaxis en estos pacientes.

El A.a. es un germen G(-) encontrado en un gran porcentaje de enfermos con PJJ⁽²⁷⁾, que produce una

leucocidina específica para los neutrófilos. Esta leucocidina muestra más prevalencia en los sujetos enfermos que en los sanos⁽²⁸⁾. También produce un factor inhibidor de la quimiotaxis de los polimorfonucleares⁽²⁹⁾. Estas leucotoxinas producidas por el A.a. destruyen gran número de leucocitos y monocitos, alterando el sistema defensivo de la hendidura gingival^(30,31) y originando enzimas hidrolíticas que exacerban la destrucción del tejido oral. En los sujetos sanos sólo el 7% del pequeño número de A.a. aislados, son productores de leucotoxinas, mientras que en los sujetos periodontalmente afectados, el porcentaje asciende al 43-75%. Varios estudios *in vitro* han demostrado que los neutrófilos creviculares muestran mejor funcionalidad cuando se recuperan de bolsas gingivales sanas, en contra de los que se recuperan de bolsas gingivales enfermas⁽³²⁾.

La leucotoxina tiene más importancia en las fases tempranas de la enfermedad, cuando la hendidura es colonizada y antes de que la respuesta inmune sea capaz de neutralizarla⁽³³⁾. El 100% de enfermos entre 6 y 12 años mostraban A.a. con actividad leucotóxica, mientras que solamente un 23% de los enfermos entre 13 y 25 años la mostraban.

Ya desde el grupo de Goteborg se afirmó que la disfunción quimiotáctica de los polimorfonucleares se asociaba a una reducción de los receptores de superficie para los factores quimiotácticos⁽³⁴⁾. También se han constatado niveles infranormales de receptores en la cara externa de los leucocitos en la perionitis prepupal generalizada, anomalía que no mejora tras el tratamiento⁽³⁵⁾.

El hecho inicial de la quimiotaxis es la unión de los factores quimiotácticos a los receptores de la cara externa del neutrófilo. Se ha demostrado que existe una reducción del 50% en el número de receptores para los factores quimioatrayentes, en la cara externa de los polimorfonucleares, lo que lleva a una reducción del 50% de la quimiotaxis⁽³⁶⁾. La unión del factor quimiotáctico C5a a neutrófilos normales y a neutrófilos de PJJ, es significativamente menor en el grupo de PJJ, llevando a una respuesta quimiotáctica al factor C5a reducida. Esto confirma anteriores estudios que apuntaban la alteración intrínseca de la célula, no tiene efecto el suero y se recupera la actividad normal *in vitro*, ni tras tratamiento periodontal. La "deformabilidad", la migración y la quimioquinesis son normales⁽³⁷⁾.

Este defecto quimiotáctico parece corregirse con un inhibidor de la fosfodiesterasa, actuando sobre los niveles de AMP cíclico intracelular.

Recientes investigaciones abogan hacia un defecto de la maduración de la célula, más que hace un defecto específico de la producción de receptores⁽³⁸⁾.

Sí es claro que en inmunidad no podemos considerar a los polimorfonucleares y a la primera línea de defensa como un sistema autónomo, que los diferentes mecanismos de defensa están estrechamente vinculados y se muestran interdependientes⁽³⁹⁾, que además la primera causa es bacteriana y que la infección puede ocurrir sin alteraciones de los neutrófilos (la PJJ muestra heterogeneidad, existiendo enfermos con defectos de la quimiotaxis y enfermos sin defectos de la quimiotaxis), vemos la necesidad de seguir estudiando la importancia de la perionitis juvenil.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Van Dyke, T. E.; Levine, M. J.; Genco, R. J.: Neutrophil function and oral disease. *J. Oral Pathol.*, 1985; **14**: 95-120.
- 2 Lindhe, J.; Socransky, S. S.: Chemotaxis and vascular permeability produced by human periodontic bacteria. *J. Periodont. Res.*, 1979; **14**: 138-146.
- 3 Scully, C.; Wilkinson, P. C.: Inflammatory polymorphonuclear neutrophil leukocytes: orientation, chemotactic, locomotor and phagocytic capacities of neutrophils from the human gingival crevice. *J. Clin. Lab. Immunol.*, 1985; **17**: 69-73.
- 4 Miller, D. R.; Lamster, I. B.; Chasens, A. I.: Role of the polymorphonuclear leukocyte in periodontal health and disease. *J. Clin. Periodontol.*, 1984; **11**: 1-15.
- 5 Asman, B.; Engstrom, P. E.; Olsson, T.; Bergstrom, K.: Increased luminol enhanced chemiluminescence from peripheral granulocytes in juvenile periodontitis. *Scand. J. Dent. Res.*, 1984; **92**: 218-223.
- 6 Asman, B.; Bergstrom, K.; Wijkander, P.; Lockowandt, B.: Influence of plasma component on luminol-enhanced chemiluminescence from peripheral granulocytes in juvenile periodontitis. *J. Clin. Periodontol.*, 1986; **13**: 850-855.
- 7 Page, R. C.; Schroeder, H. E.: Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current works. *J. Lab. Invest.*, 1976; **33**: 235-249.
- 8 Clark, R. A.; Page, R. C.; Wilde, G.: Defective neutrophil chemotaxis in juvenile periodontitis. *Infect. Immun.*, 1977; **18**: 694-700.

58

- 9 Rylander, H.; Ericsson, I.: Manifestations and treatment of periodontal disease in a patient suffering from cyclic neutropenia. *J. Clin. Periodontol.*, 1981; **8**: 77-78.
- 10 Tempel, J. R.; Kimball, H. P.; Kakehashi, S.; Amen, C. R.: Host factors in periodontal manifestations of Chediak-Higashi Syndrome. *J. Periodont. Res.*, 1972; **7** (suppl. 10): 26-27.
- 11 Schroeder, H. E.; Seger, R. A.; Keller, H. V.; Raetschak-Pluss, E. M.: Behavior of neutrophilic granulocytes in a case of Papillon-Lefevre Syndrome. *J. Clin. Periodontol.*, 1983; **10**: 618-635.
- 12 Arnold, R. N.; Hoffman, D. L.: Oral management of lazy leukocyte syndrome. A case report. *Quintessence Int.*, 1979; **10**: 9-17.
- 13 Quie, P. G.: Chronic granulomatous disease of childhood. *Adv. Pediatr.*, 1969; **16**: 287-300.
- 14 Charon, J. A.; Mergenhagen, S. E.; Gallin, J. I.: Gingivitis and oral ulceration in patients with neutrophil dysfunction. *J. Oral. Pathol.*, 1985; **14**: 150-155.
- 15 Suzuki, J. B.; Risom, L.; Falker, W. A.; Collison, C.; Bowers, G.: Effect of periodontal therapy on spontaneous lymphocyte response and neutrophil chemotaxis in localized and generalized juveniles periodontitis patients. *J. Clin. Periodontol.*, 1985; **12**: 124-134.
- 16 Cogen, R.; Roseman, J.; Al-Jqburi, W. et al.: Host factors in juvenile periodontitis. *J. Dent. Res.*, 1986; **65**: 394-399.
- 17 Vandesteen, G. E.; Altman, L. C.; Page, R. C.: Peripheral blood leukocyte abnormalities and periodontal disease. *J. Periodontol.*, 1981; **52**: 174-180.
- 18 Cianciola, L. J.; Genco, R. J.; Patters, M. R.; McKenna, J.; Van Oss, C. J.: Defective polymorphonuclear leukocyte function in human periodontal disease. *Nature*, 1977; **265**: 445-447.
- 19 Singh, S.; Golub, L.; Iacono, V.; Nicoll, G.; Ramamurthy, N.; Kaslick, R.: Human in vivo crevicular leukocyte response to a chemotactic challenge: effects on periodontal disease. *J. Dent. Res.*, 1982; (abst. 508): 235.
- 20 Lavine, W. S.; Maderazo, E. G.; Stolman, J. et al.: Impaired neutrophil chemotaxis in patients with juvenile periodontitis and rapidly progressing periodontitis. *J. Periodont. Res.*, 1979; **14**: 10-19.
- 21 Van Dyke, T. E.; Horoszewicz, H. U.; Cianciola, L. J.; Genco, R. J.: Neutrophil chemotaxis dysfunction in human periodontitis. *Infect. Immun.*, 1980; **27**: 124-132.
- 22 Oshrain, H. I.; Telsey, B.; Mandel, I. D.: Neutrophil chemotaxis in refractory cases of periodontitis. *J. Clin. Periodontol.*, 1986; **14**: 52-55.
- 23 Ellegaard, B.; Borregaard, N.; Ellegaard, J.: Neutrophil chemotaxis and phagocytosis in juvenile periodontitis. *J. Periodont. Res.*, 1984; **19**: 251-268.
- 24 Page, R. C.; Vandesteen, G. E.; Ebersole, J. L.; Willians, B. L.; Dixon, I. L.; Altman, L. C.: Clinical and laboratory studies of a family with a high prevalence of juvenile periodontitis. *J. Periodontol.*, 1985; **56**: 602-610.
- 25 Van Dyke, T. E.; Schneibraten, M.; Cianciola, L. J.; Offenbacher, S.; Genco, R. J.: Neutrophil chemotaxis in families with localized juveniles periodontitis. *J. Periodont. Res.*, 1985; **20**: 503-514.
- 26 Kalmar, J. R.; Arnold, R. R.; Van Dyke, T. E.: Direct interaction of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* with normal and defective (LJP) neutrophils. *J. Periodont. Res.*, 1987; **22**: 179-181.
- 27 Zambon, J. J.: *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in human periodontal disease. *J. Clin. Periodontol.*, 1985; **12**: 1-20.
- 28 Zambon, J. J.; Deluca, C.; Slots, J.; Genco, R. J.: Studies of leucotoxin from A.a. using the promyelocytic HL-60 cell line. *Infect Immun.*, 1983; **40**: 205-212.
- 29 Van Dyke, T. E.; Bartholomew, E.; Genco, R. J.; Slots, J.; Levine, M. J.: Inhibition of neutrophil chemotaxis by soluble bacterial products. *J. Periodontol.*, 1982; **53**: 502-508.
- 30 Taichman, N. S.; Shenker, B. J.; Tsai, C. C. et al.: Cytopathic effects of A.a. on monkey blood leukocytes. *J. Periodont. Res.*, 1984; **19**: 133-145.